

IQWiG-Berichte – Nr. 729

**Venetoclax
(chronische lymphatische
Leukämie; Kombination mit
Rituximab) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-81
Version: 1.0
Stand: 27.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.11.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-81

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anne Hüning
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Charlotte Guddat
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Venetoclax, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02005471

Keywords: Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02005471

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: CIT-Population	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	10
2.4 Fragestellung 2: Hochrisikopopulation	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	12
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	14
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	15
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	16
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	16
2.6.3.2 Studienpool.....	17
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	18
2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	18
2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	18

2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	18
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	18
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	20
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	20
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	20
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	30

4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5	Literatur	34
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MURANO	40
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Rituximab	4
Tabelle 3: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Rituximab	7
Tabelle 5: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	13
Tabelle 6: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	29
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	31
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	40
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	42
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU gebildeten Teilpopulation aus der Studie MURANO – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs
BSC	Best supportive Care
CIT	Chemoimmuntherapie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax in Kombination mit Rituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.11.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax in Kombination mit Rituximab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.11.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: CIT-Population

Der pU zieht für Fragestellung 1 die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MURANO heran, in der Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab verglichen wurde. Daten dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Studie MURANO nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der Studie einheitlich Bendamustin + Rituximab erhielten. Der pU führt keine stichhaltigen Argumente an, weshalb diese Kombination für alle Patientinnen und Patienten der CIT-Population der Studie MURANO die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Zusammenfassend legt der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

Der pU zieht für Fragestellung 2 ebenfalls die RCT MURANO heran. Die vom pU betrachteten Daten erlauben keine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung.

Zusammenfassend legt der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab.

Tabelle 3: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^c	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: CIT-Population

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax (Stand zum 14.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax (letzte Suche am 12.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 14.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 11.12.2018).

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU für Fragestellung 1 die RCT GO28667 [3-10] (im Folgenden als MURANO genannt) und zieht diese Studie für die Bewertung eines Zusatznutzens heran.

Studie MURANO

Die Studie MURANO ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden unabhängig vom 17p-Deletions- bzw. TP53-Mutationsstatus erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens 1 und nicht mehr als 3 Vortherapien erhalten haben. Insgesamt wurden 389 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Venetoclax + Rituximab und Bendamustin + Rituximab randomisiert. Für die Ableitung des Zusatznutzens bildet der pU für Fragestellung 1 eine Teilpopulation, die Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation und mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierungsfaktor der Studie (Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemoimmuntherapie) beinhaltet. Dies sind 74 Patientinnen und Patienten im Venetoclax + Rituximab-Arm und 66 Patientinnen und Patienten im Bendamustin + Rituximab-Arm. Weitere Charakteristika der Studie MURANO und Angaben zur Charakterisierung der vom pU gebildeten Teilpopulation können Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Chemoimmuntherapie in der Studie MURANO

Die Studie MURANO ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm nicht patientenindividuell

getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten in diesem Studienarm einheitlich Bendamustin + Rituximab erhielten.

Neben Bendamustin + Rituximab kommen für die Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, verschiedene Therapieoptionen infrage. Gemäß Leitlinien kann in der Rezidivtherapie bei Auftreten eines Spätrezidivs und gutem Ansprechen auch eine Wiederholung der Primärtherapie erfolgen. Als mögliche wiederholt einzusetzende Option kann neben Bendamustin + Rituximab beispielsweise auch die Kombinationstherapie Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab den Leitlinien entnommen werden [11-14]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation der Studie MURANO, die zuvor bereits Bendamustin (in Kombination mit Rituximab) erhielten, ist sehr gering (je Studienarm weniger als 3 %). Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation erhielt als vorherige CLL-Therapie hingegen die Kombination Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab. Je Studienarm waren 85 % der Patientinnen und Patienten dabei nicht refraktär gegenüber Fludarabin. Für diese Patientinnen und Patienten wäre gegebenenfalls auch eine Wiederholung der Primärtherapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab infrage gekommen. Der S3-Leitlinie ist zwar zu entnehmen, dass eine Fludarabin-basierte Therapie auf eine Bendamustin-basierte Therapie umgestellt werden kann und umgekehrt [14]. In keiner der Leitlinien wird jedoch Bendamustin + Rituximab als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation benannt.

Der pU begründet die Eignung von Bendamustin + Rituximab als patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes zum einen mit der grundsätzlichen Eignung der Patientinnen und Patienten in der Studie MURANO für diese Therapie. Er gibt in Modul 4 A an, dass Patientinnen und Patienten, die bereits mit Bendamustin behandelt worden waren, mindestens 24 Monate darauf angesprochen haben mussten und dass sie keine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Bendamustin und keine Überempfindlichkeit gegenüber Rituximab aufwiesen. Zum anderen begründet der pU in Modul 3 A die Eignung von Bendamustin + Rituximab mit dem Stellenwert dieser Kombinationstherapie anhand von Häufigkeiten in der Anwendung.

Die Argumente des pU sind nicht stichhaltig. Selbst wenn es keine Gründe gegen eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab für die Patientinnen und Patienten in der Studie MURANO gab, gilt im Umkehrschluss jedoch nicht, dass diese Kombination den weiteren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vorzuziehen ist. Auch die Häufigkeit der Gabe von Bendamustin + Rituximab sagt nichts darüber aus, ob diese Therapie für die in die Studie MURANO eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Insgesamt diskutiert der pU nicht, inwieweit andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen, unter klinischen Aspekten nicht vorzuziehen waren. Diese weiteren

Therapieoptionen waren im Vergleichsarm ausgeschlossen. Die Studie MURANO erlaubt daher keinen Vergleich von Venetoclax + Rituximab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis einer von ihm gebildeten Teilpopulation der Studie MURANO einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax (Stand zum 14.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax (letzte Suche am 12.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 14.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 11.12.2018).

Der pU identifiziert für Fragestellung 2 keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung, die einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Durch die Überprüfung wurde ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

Vorgehen des pU

Daten aus der Studie MURANO

Der pU verweist in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1.4) auf die Studie MURANO (siehe Fragestellung 1), in die aus seiner Sicht Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation eingeschlossen sind. Er erläutert, dass die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Bendamustin + Rituximab) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab oder BSC) entspreche und somit für die interessierende Patientenpopulation keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaube. Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) an, die Daten der Hochrisikopopulation der Studie MURANO dennoch ergänzend darzustellen. Er beschreibt, dass mit der Studie MURANO ein aktiver Vergleich existiere, der als beste verfügbare Evidenz anzusehen sei. Schlussendlich weicht der pU jedoch von einer ergänzenden Darstellung ab und verwendet die Daten aus der Studie MURANO primär für die Ableitung eines Zusatznutzens.

Die vom pU betrachteten Daten erlauben keine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung. Die vom pU vorgelegten Daten werden daher für die vorliegende Fragestellung nicht herangezogen.

Vergleich zu Ibrutinib

Der pU weist außerdem darauf hin, dass gemäß Leitlinie [11] die vom G-BA festgelegte Option BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für Patientinnen und Patienten, die aufgrund von schweren Komorbiditäten für keine aktive Therapie mehr in Frage kommen, eine Therapieoption darstelle. Als Zweitlinientherapie wird gemäß pU von den Leitlinien [11,12,14] an erster Stelle die Therapie mit Ibrutinib genannt. Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Venetoclax + Rituximab für die Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, beabsichtigt der pU, die Ergebnisse zu Venetoclax + Rituximab aus der Studie MURANO den Ergebnissen aus verschiedenen Studien mit Ibrutinib deskriptiv gegenüberzustellen. Die Informationsbeschaffung des pU identifiziert 6 Studien, in denen Ibrutinib als Monotherapie verabreicht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA [15-23]). Aus diesen Studien stellt er die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen und zur kompletten Remission den Ergebnissen aus der Studie MURANO deskriptiv gegenüber. Der pU begründet diese ausschließlich deskriptive Darstellung mit Unsicherheiten bezüglich der Homogenität der zu vergleichenden Studienpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte.

Die reine Gegenüberstellung von Ergebnissen einzelner Arme aus verschiedenen Studien bei zusätzlich fehlender Berücksichtigung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der Operationalisierungen der Endpunkte ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht geeignet, um einen Vorteil oder einen Nachteil von Venetoclax + Rituximab bei Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation gegenüber Ibrutinib zu belegen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab bei erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus der Studie MURANO und einer deskriptiven Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit denen aus Ibrutinib-Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: CIT-Population

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population), nennt der pU die folgende Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie, darunter folgende Therapieoptionen:
 - Bendamustin + Rituximab
 - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
 - Chlorambucil + Rituximab

Darüber hinaus benennt der pU für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, die gemäß G-BA zusätzlich definierte Kombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab.

In seinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU an, dass in der vorliegenden Zulassungsstudie als Vergleichstherapie Bendamustin + Rituximab eingesetzt wurde und der G-BA dem pU empfohlen habe, die Auswahl und Eignung von Bendamustin + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu begründen [24]. Der pU weist darauf hin, dass die Kombination Bendamustin + Rituximab unter den Chemoimmuntherapien den bedeutendsten Stellenwert inne habe, insbesondere in der Rezidivtherapie. Er bezieht sich hierbei auf Daten des Registers der Deutschen CLL Studiengruppe und einer Analyse des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien [25,26].

Diese Argumente sind keine ausreichende Begründung, warum Bendamustin + Rituximab die patientenindividuelle Therapie für die in die Studie MURANO eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, nennt der pU die folgenden Therapieoptionen:

- Ibrutinib
- Idelalisib + Rituximab

- Best supportive Care

Der pU gibt zudem an, dass eine Monotherapie mit Venetoclax eine wirksame und sichere Therapieoption für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 (Hochrisikopopulation) darstelle. Er begründet dies mit Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien [11,13,14]. Zudem beschreibt der pU, dass für eine Kombinationstherapie mit Idelalisib und einem Anti-CD20-Antikörper gemäß Fachinformation sowohl Rituximab als auch Ofatumumab infrage komme [27]. Des Weiteren gibt er an, dass für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) versagt hat, der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi oder eine Behandlung mit Venetoclax nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis zweckmäßig sei [28]. Der pU schätzt zusätzlich ein, dass Best supportive Care für Patientinnen und Patienten, für die eine aktive Therapie mit Venetoclax + Rituximab infrage kommt, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt.

Da der pU für diese Fragestellung keine relevanten Daten vorlegt, werden die Ausführungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter kommentiert.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Als relevante Patientenpopulation weist der pU auf die Gesamtpopulation des Anwendungsgebiets hin. Innerhalb des Anwendungsgebiets ist aus Sicht des pU zwischen 2 Patientenpopulationen zu differenzieren, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation, und / oder einer Eignung für eine Chemoimmuntherapie (CIT-Population und Hochrisikopopulation) unterscheiden.

Daraus ergeben sich für den pU die folgenden zu betrachtenden Patientenpopulationen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (Gesamtpopulation des Anwendungsgebiets)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter / refraktärer CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und die eine 17p-Deletion und / oder TP53-

Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist (Hochrisikopopulation)

Die Bewertung des Zusatznutzens soll laut pU unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt zudem an, dass bei Nichtvorliegen einer RCT zur Beantwortung einer Fragestellung die bestverfügbare Evidenz dargestellt wird.

Die Fragestellungen des pU sind für die beiden Teilpopulationen (CIT- und Hochrisikopopulation) auf Grundlage von RCTs sachgerecht. Die beiden Teilpopulationen ergeben sich aufgrund unterschiedlicher vom G-BA festgelegter zweckmäßiger Vergleichstherapien aus der Gesamtpopulation, daher ist eine zusätzliche separate Betrachtung der Gesamtpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erforderlich.

Einschlusskriterien

Auf Grundlage der Fragestellungen formuliert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 A Kriterien für den Ein- und Ausschluss der Studien für die Nutzenbewertung. Diese Kriterien sind sachgerecht.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Um für die Hochrisikopopulation eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Venetoclax gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, hat der pU nach Studien zu Ibrutinib gesucht.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Ibrutinib ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: CIT-Population

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung legt der pU die RCT MURANO vor, in der Venetoclax + Rituximab mit Bendamustin + Rituximab verglichen wird. In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom 17p-Deletions- und / oder TP53-Mutationsstatus eingeschlossen. Aus dieser Studie zieht der pU für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten heran, die keine 17p-Deletion und keine TP53-Mutation, sowie einen niedrigen Risikostatus aufweisen. Einen niedrigen Risikostatus definiert der pU als Auftreten eines Rezidivs mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemoimmuntherapie (Stratifizierungsmerkmal in der Studie MURANO). Da die Studie MURANO keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie für die Bewertung von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe hierzu Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung legt der pU ebenfalls die Studie MURANO vor. Der pU beschreibt, dass in dieser Studie auch erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, eingeschlossen wurden (Hochrisikopopulation). Er legt dar, dass die Medikation im Vergleichsarm (Bendamustin + Rituximab) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für diese Patientenpopulation entspricht. Aus seiner Sicht ist mit der Studie MURANO jedoch ein aktiver Vergleich verfügbar, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab für Fragestellung 2 herangezogen werden könne.

Die Studie MURANO ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten (siehe hierzu Abschnitt 2.4.1).

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Ausführungen des pU beziehen sich sowohl bei Fragestellung 1 als auch bei Fragestellung 2 auf die vorgelegte RCT MURANO. Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens in beiden Fragestellungen nicht relevant sind (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: CIT-Population

Für Patientinnen und Patienten der CIT-Population leitet der pU auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet seine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit damit, dass es sich bei der Studie MURANO um eine RCT der Evidenzstufe 1b handelt. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sieht der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen für Venetoclax + Rituximab. Er gibt an, dass die Daten für die CIT-Population zeigen, dass Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und ein tiefes und andauerndes Ansprechen bewirkt, zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie zu einer deutlichen Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie führt und verträglich ist.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da die Studie MURANO für die Fragestellung 1 nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.3.1). Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, somit liegen keine relevanten Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, aus dieser Studie vor. Ein Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab für Fragestellung 1 ist nicht belegt (siehe Abschnitt 2.3.3).

Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

Für Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation leitet der pU auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Studie MURANO, in der Venetoclax + Rituximab mit Bendamustin + Venetoclax verglichen wird, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Da kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, stuft der pU das Ausmaß des Zusatznutzens bei Endpunkten mit einem Vorteil für die Therapie mit Venetoclax + Rituximab als nicht quantifizierbar ein und schätzt die Aussagesicherheit bei jedem Endpunkt als Anhaltspunkt ein. Zudem stellt der pU für die Hochrisikopopulation

Ergebnisse von Venetoclax + Rituximab aus der Studie MURANO den Daten aus 6 Studien, in denen Ibrutinib als Monotherapie verabreicht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukkaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv gegenüber, die er durch seine Informationsbeschaffung zu Ibrutinib identifiziert hat.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da die Studie MURANO für die Fragestellung 2 nicht relevant ist. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, somit liegen keine relevanten Daten für Patientinnen und Patienten der Hochrisikopopulation aus dieser Studie vor. Das Vorgehen der deskriptiven Gegenüberstellung von Daten aus der Studie MURANO und den vom pU präsentierten Ibrutinib-Studien ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.4.1). In der Schlussfolgerung ergibt sich abweichend vom pU, dass der Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab für Fragestellung 2 nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Venetoclax. Gemäß der Fachinformation [29] ist Venetoclax nun auch in Kombination mit Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit CLL zugelassen, die mindestens 1 vorherige Therapie erhalten haben.

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in

- Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population, Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisikopopulation, Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass weiterhin ein hoher Bedarf an verträglichen und wirksamen Optionen zur Behandlung der CLL besteht. Er betont den therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko (17p-Deletion oder TP53-Mutation) und für diejenigen, die die verfügbaren Therapien aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und weiteren Kontraindikationen nicht vertragen.

Eine zentrale Anforderung an neue Behandlungsoptionen läge darin eine tiefe und lange Remissionsdauer zu erreichen. Außerdem bestünde ein hoher Bedarf an zeitlich begrenzten Therapieansätzen ohne Gabe von Chemotherapeutika.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) greift der pU auf frühere Beschlüsse des G-BA zu den Wirkstoffen Ibrutinib und Idelalisib zurück [30-34]. Darin wurde die Gruppe der Erwachsenen mit CLL in der GKV, die mindestens 1 vorangehende Therapie erhalten haben, mit einer Anzahl von 2000 bis 7500 beziffert. Davon sind laut der Beschlüsse

- 1500 bis 5600 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (CIT-Population, Fragestellung 1) und
- 500 bis 1900 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Hochrisikopopulation, Fragestellung 2).

Laut pU entsprechen diese Angaben der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Venetoclax + Rituximab.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus den früheren Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib heranzieht [30-34], auch wenn in den entsprechenden Dossierbewertungen auf Unsicherheiten hingewiesen wurde und die Anteilswerte zur Unterteilung der Zielpopulation in die Gruppen, für die eine Chemotherapie angezeigt oder nicht angezeigt ist, weiterhin als Annäherung zu verstehen sind [35-38].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die kommenden Jahre von gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzraten aus und prognostiziert auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [39] eine relativ konstante Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2023.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

- Für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population, Fragestellung 1), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid,
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin und

- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar.
- Für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisikopopulation, Fragestellung 2) lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Ibrutinib oder
 - Idelalisib + Rituximab oder
 - BSC (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat).

Nach der Festlegung des G-BA ist zudem für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, die Wirkstoffkombination von Ibrutinib mit Bendamustin und Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.

Da für die genannten Therapieoptionen der Chemoimmuntherapie in den jeweiligen Fachinformationen keine Informationen zur Dosierung in den verschiedenen Kombinationen enthalten sind [40-44], zieht der pU dafür verschiedene Studien heran [45-47]. Die Bewertung der Kosten der Kombination Bendamustin + Rituximab erfolgt unter dem Vorbehalt des fraglichen Zulassungsstatus dieser genannten Kombination [48].

Als BSC wird in der vorliegenden Bewertung diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

Bei den kontinuierlich zu verabreichenden Wirkstoffen Ibrutinib und Idelalisib [49,50] macht der pU Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Jahr 1, Jahr 2 und Jahr 3 der Behandlung. In der vorliegenden Bewertung wird stattdessen für Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab sowie für Idelalisib + Rituximab nur zwischen Jahr 1 und den Folgejahren differenziert. Für die Monotherapie mit Ibrutinib wird nicht zwischen verschiedenen Jahren differenziert.

3.2.1 Behandlungsdauer

Venetoclax + Rituximab

Die Angaben des pU entsprechen der Fachinformation von Venetoclax [29]. Venetoclax wird 1-mal täglich eingenommen. Zunächst findet eine 5-wöchige Aufdosierung statt (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg über jeweils 7 Tage). Im Anschluss erfolgt die Anwendung von Rituximab jeweils am 1. Tag von 6 Zyklen – bestehend aus 28 Tagen – mit einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) im 1. Zyklus und 500 mg/m² KOF ab dem 2. Zyklus.

Venetoclax ist ab Tag 1 in Zyklus 1 der Rituximab-Gabe für eine Dauer von 24 Monaten mit einer Tagesdosis von 400 mg einzunehmen.

Der pU macht auf dieser Grundlage unterschiedliche Angaben zur Anzahl der Behandlungstage in

- Jahr 1 (Venetoclax: 365 Tage, Rituximab: 6 Tage),
- Jahr 2 (Venetoclax: 365 Tage) und
- Jahr 3 (Venetoclax: 35 Tage) der Behandlung.

Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab

Der pU zieht zur Bestimmung des Therapieschemas die Studie Robak et al. 2010 heran [47]. Demnach besteht die Therapie aus 6 Zyklen mit je 28 Tagen. Fludarabin (25 mg/m² KOF) und Cyclophosphamid (250 mg/m² KOF) werden jeweils an den Tagen 1 bis 3 eines Zyklus verabreicht. Die Gabe von Rituximab erfolgt laut pU im 1. Zyklus an Tag 0 (Tag vor der Chemotherapie) mit 375 mg/m² KOF und ab dem 2. Zyklus jeweils an Tag 1 mit 500 mg/m² KOF.

Dementsprechend geht der pU von jeweils 18 Behandlungstagen für Fludarabin und Cyclophosphamid und von 6 Behandlungstagen für Rituximab aus.

Bendamustin + Rituximab

Das vom pU zugrunde gelegte Therapieschema stammt aus der Studie Fischer et al. 2011 [46]. Dieses umfasst 6 Zyklen mit je 28 Tagen. Bendamustin wird jeweils an den Tagen 1 und 2 intravenös appliziert (70 mg/m² KOF). Die Gabe von Rituximab findet an Tag 0 des 1. Zyklus (375 mg/m² KOF) und jeweils an Tag 1 ab dem 2. Zyklus (500 mg/m² KOF) statt.

In Übereinstimmung damit veranschlagt der pU für Bendamustin 12 und für Rituximab 6 Behandlungstage.

Chlorambucil + Rituximab

Der pU stützt sich auf das Therapieschema aus der Studie Goede et al. 2014 [45]. Demnach geht er von 6 Zyklen mit je 28 Tagen aus. Chlorambucil (0,5 mg/kg Körpergewicht) wird jeweils an den Tagen 1 und 15 der Zyklen verabreicht, während Rituximab jeweils an Tag 1 der Zyklen gegeben wird (375 mg/m² KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m² KOF ab Zyklus 2).

Der pU geht somit für Chlorambucil von 12 Behandlungstagen und für Rituximab von 6 Behandlungstagen aus.

Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungstage entsprechen der Fachinformation von Ibrutinib [49]. Ibrutinib wird 1-mal täglich mit einer Dosis von 420 mg eingenommen und der pU geht von einer kontinuierlichen Einnahme aus. Bendamustin und Rituximab werden für

6 Zyklen mit je 28 Tagen verabreicht. Die Gabe von Bendamustin (70 mg/m² KOF) erfolgt jeweils an 2 Tagen pro Zyklus. Für Rituximab geht der pU von 1 Gabe pro Zyklus aus (375 mg/m² KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m² KOF ab Zyklus 2).

Der pU differenziert korrekt zwischen dem 1. (Ibrutinib: 365 Tage, Bendamustin: 12 Tage, Rituximab: 6 Tage) und folgenden Behandlungsjahren (Ibrutinib: 365 Tage).

Ibrutinib

Die Angaben des pU entsprechen der Fachinformation von Ibrutinib [49]. Auch in der Monotherapie wird eine tägliche Dosis von 420 mg eingenommen. Der pU geht von einer kontinuierlichen Einnahme über 365 Tage aus.

Idelalisib + Rituximab

Der pU gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Idelalisib [50] an, dass die Einnahme von Idelalisib 2-mal täglich (jeweils 150 mg) stattfindet und von einer kontinuierlichen Therapie auszugehen ist. Die Angabe von 8 Zyklen für Rituximab entspricht ebenfalls der Fachinformation (375 mg/m² KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m² KOF ab Zyklus 2) [50].

Der pU differenziert die Anzahl der Behandlungstage korrekt zwischen dem 1. (Idelalisib: 365 Tage, Rituximab: 8 Tage) und folgenden Behandlungsjahren (Idelalisib: 365 Tage).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU entsprechen überwiegend den Fachinformationen beziehungsweise den vom pU herangezogenen Therapieschemata aus den genannten Studien [29,45-47,49,50].

Außer bei Venetoclax, Ibrutinib und Idelalisib hängt der Verbrauch für alle berücksichtigten Wirkstoffe von der KOF oder dem Körpergewicht ab. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [51]. Aktuelle Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 weisen geringfügig höhere Angaben für die durchschnittlichen Körpermaße auf [52]. Aufgrund des zu berücksichtigenden Verwurfs ist damit jedoch keine Abweichung hinsichtlich des Verbrauchs pro Behandlungstag verbunden.

Der pU berücksichtigt bei Venetoclax die für die Aufdosierung verfügbaren Wirkstärken beziehungsweise Packungsgrößen. Ab dem 1. Tag mit einer Dosis von 400 mg während der Aufdosierung setzt er die größte verfügbare Packung an (112 Filmtabletten mit 100 mg Wirkstärke). Dies ist nachvollziehbar. Jedoch rechnet er bis zum Ende der Behandlung tablettengenau und vernachlässigt damit den Verwurf, der sich in Jahr 3 der Behandlung ergibt.

Bei allen Wirkstoffkombinationen ist Rituximab enthalten und wird jeweils im 1. Zyklus mit 375 mg/m² KOF und in den folgenden Zyklen mit 500 mg/m² KOF dosiert. Für den Verbrauch von Rituximab pro Behandlungstag setzt der pU die Wirkstärken an, die zu einer Minimierung des Verwurfs führen:

- Zyklus 1: 4 Packungen mit je 2 Durchstechflaschen à 100 mg Wirkstoff
- folgende Zyklen: jeweils 2 Packungen mit je 1 Durchstechflasche à 500 mg Wirkstoff

Dies stellt auch das wirtschaftlichste Vorgehen dar. Ein alternatives Vorgehen, bei dem im 1. Zyklus eine geringere Anzahl von Durchstechflaschen erforderlich ist (1 Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg Wirkstoff und 2 Packungen mit je 2 Durchstechflaschen à 100 mg Wirkstoff), ist mit geringfügig höheren Kosten für das Arzneimittel verbunden.

Außerdem rechnet der pU beim Wirkstoff Chlorambucil tablettengenau und vernachlässigt somit den anfallenden Verwurf. Dies führt aber nur zu einer marginalen Abweichung bei der Kostenberechnung.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus, wie z. B. die Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie bei Idelalisib, aber auch die Überprüfung verschiedener Laborparameter (z. B. laborchemische Blutuntersuchungen bei Venetoclax oder Serumkreatininspiegel bei Ibrutinib), berücksichtigt diese aber nicht bei der Kostenermittlung. Der pU begründet dieses Vorgehen mit früheren Beschlüssen des G-BA [53,54].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe gibt der pU für die von ihm angesetzte Anzahl der Behandlungstage korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.3.

Für Venetoclax + Rituximab macht der pU unterschiedliche Angaben zu den Jahrestherapiekosten in Jahr 1, Jahr 2 und Jahr 3 der Behandlung. Die von ihm berechneten Arzneimittelkosten von Venetoclax liegen für Jahr 1 und Jahr 2 in einer plausiblen Größenordnung. Die Angabe für Jahr 3 ist hingegen unterschätzt, weil der pU den anfallenden Verwurf nicht berücksichtigt.

Davon abgesehen liegen die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung – auch wenn der pU bei Chlorambucil den Verwurf vernachlässigt.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Venetoclax + Rituximab sowie deren Entwicklung schwer vorherzusagen sind. Er begründet dies damit, dass dafür vielfältige Einflussfaktoren zu berücksichtigen sind und keine belastbaren Daten vorliegen. Er äußert sich an dieser Stelle zum Beispiel nicht zu Patientengruppen, die aufgrund von Kontraindikationen nicht mit Venetoclax + Rituximab behandelt werden sollten. Der pU geht von geringeren Jahrestherapiekosten für die GKV aus, als im Dossier angegeben, ohne dies zu begründen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU zieht für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Angaben aus früheren Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib heran [30-34]. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn in den entsprechenden Dossierbewertungen auf Unsicherheiten hingewiesen wurde und die Anteilswerte zur Unterteilung der Zielpopulation in die Gruppen, für die eine Chemotherapie angezeigt oder nicht angezeigt ist, weiterhin als Annäherung zu verstehen sind [35-38].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind überwiegend in der Größenordnung plausibel. Die Angabe für Venetoclax im 3. Behandlungsjahr ist jedoch unterschätzt.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Venetoclax ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen:

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.
- Venetoclax wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL,
 - die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
 - die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Venetoclax + Rituximab	Erwachsene mit CLL, die mindestens 1 vorherige Therapie erhalten haben, davon:	2000–7500	Der pU zieht für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Angaben aus früheren Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib heran [30-34]. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn in den entsprechenden Dossierbewertungen auf Unsicherheiten hingewiesen wurde und die Anteilswerte zur Unterteilung der Zielpopulation in die Gruppen, für die eine Chemotherapie angezeigt oder nicht angezeigt ist, weiterhin als Annäherung zu verstehen sind [35-38].
	Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population, Fragestellung 1)	1500–5600	
	Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisikopopulation, Fragestellung 2)	500–1900	
a: Angabe des pU CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Venetoclax + Rituximab	Erwachsene mit CLL, die mindestens 1 vorherige Therapie erhalten haben	Jahr 1: 99 968,73 ^b Jahr 2: 85 010,59 ^c Jahr 3: 8151,70 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen überwiegend in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten von Venetoclax im 3. Jahr sind jedoch unterschätzt, weil er den Verwurf vernachlässigt. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.
eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie ^d	Erwachsene mit CLL, die mindestens 1 vorherige Therapie erhalten haben, ▪ ohne 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist (CIT-Population, Fragestellung 1)	25 033,95 ^b	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab		26 204,22 ^b	
Bendamustin + Rituximab		20 223,94 ^b	
Chlorambucil + Rituximab		Jahr 1: 103 900,31 ^b ab Jahr 2: 77 696,09 ^c	
Ibrutinib ^e + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene mit CLL, die mindestens 1 vorherige Therapie erhalten haben, ▪ mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Hochrisikopopulation, Fragestellung 2)	77 696,09 ^c	
Ibrutinib		Jahr 1: 78 790,40 ^b ab Jahr 2: 52 040,00 ^c	
Idelalisib + Rituximab		patientenindividuell unterschiedlich	
BSC ^f			

a: Angabe des pU
b: Die Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.
c: Die Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten.
d: nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid, Rituximab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar.
e: Nach der Festlegung des G-BA ist diese Wirkstoffkombination für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist und die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
f: nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat
BSC: Best supportive Care; CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) soll von einem Arzt oder einer Ärztin mit Erfahrung im Einsatz von onkologischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.

Bei Therapien, die eine rasche Abnahme der Tumorlast verursachen, sind eine Risikobewertung und eine Prophylaxe für ein Tumorlysesyndrom (TLS) notwendig. Da sich Venetoclax durch einen raschen und starken Wirkeintritt und damit deutliche und schnelle Tumorverkleinerung auszeichnet, müssen diese Maßnahmen getroffen werden. Das Risiko für TLS setzt sich aus mehreren Faktoren inklusive Komorbiditäten zusammen, die diagnostisch erfasst werden müssen. Die Risikobewertung beinhaltet die Bestimmung der Tumorlast inklusive radiografischer Untersuchungen (z. B. durch Computertomografie). Blutchemieanalysen sollten zur Bestimmung des Elektrolytstatus (Kalium, Phosphat und Calcium) und anderer Werte (Kreatinin, Harnsäure) durchgeführt werden. Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytstatus, die gegebenenfalls durch (intravenöse) Flüssigkeitsgabe sowie die Gabe von harnsäuresenkenden Arzneimitteln korrigiert werden müssen. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann für Patienten, insbesondere für solche mit einem hohen TLS-Risiko, nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine Hospitalisierung zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax nötig sein. Eine Hospitalisierung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab.

Die Anfangsdosis von Venetoclax als Mono- oder Kombinationstherapie beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden fünf Wochen muss gemäß des in der Fachinformation von Venetoclax beschriebenen Aufdosierungsschemas (Dosissteigerung) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg einmal täglich erfolgen.

Die Anwendung von Rituximab erfolgt, nachdem der Patient das Aufdosierungsschema und die empfohlene Tagesdosis von 400 mg Venetoclax über 7 Tage erhalten hat. Rituximab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. Zu Zyklus 1 wird an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) begonnen (zu Woche 6). Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² KOF Rituximab gegeben.

Venetoclax ist als Kombinationstherapie ab Tag 1 Zyklus 1 der Rituximab-Gabe über 24 Monate oder bis zu einem Progress einzunehmen.

Die Behandlung von Venetoclax in der Monotherapie sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.

Die Dosissteigerung hat den Zweck, die Tumorlast schrittweise zu reduzieren und dadurch das Risiko für ein TLS zu vermindern. Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, auftretenden Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren notwendig sein.

Neben dem TLS wurden bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt wurden, Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Daher soll während der gesamten Behandlungsdauer das komplette Blutbild überwacht werden.

Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung mit Venetoclax sowie danach bis zur Wiederherstellung des B-Zell-Reservoirs nicht verabreicht werden. Gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Aufdosierungsphase sowie die gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren sowie P-Glykoprotein- und Brustkrebsresistenz-Protein-Inhibitoren, während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Dosissteigerung, und Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Es wird bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Statin (Organo-Anion-Transporter-PIB1-Substrat) eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin wird eine genaue Überwachung der Blutgerinnung anhand des International Normalized Ratio empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann.

Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. AbbVie Deutschland. A multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12.
4. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia to evaluate the benefit of venetoclax (GDC-0199/ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 19.05.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>.
5. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the benefit of venetoclax plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab in participants with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) (MURANO): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02005471>.
6. Hoffmann-La Roche. Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III Studie bei rezidierten/refraktären Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie zur Beurteilung des Nutzens von GDC-0199 (ABT-199) plus Rituximab verglichen mit Bendamustin plus Rituximab [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 05.12.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00006063>.
7. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the benefit of venetoclax plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab in participants with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) (MURANO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471>.

8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(12): 1107-1120.
9. Hoffmann-La Roche, AbbVie. A multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia to evaluate the benefit of venetoclax (GDC-0199/ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab; study GO28667; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
10. AbbVie Deutschland. A multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia to evaluate the benefit of venetoclax (GDC-0199/ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab; study GO28667; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>.
12. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(suppl 5): v78-v84.
13. European Society for Medical Oncology. Chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations: eUpdate [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Langversion; AWMF Registernummer 018-032OL [online]. 03.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
15. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1409-1418.
16. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ibrutinib (IMBRUVICA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind; Modul 4A: medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.01.2016 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1339/2015-01-29_Modul4A_Ibrutinib.pdf.

17. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32(1): 83-91.
18. An open-label, single arm, multicenter phase 2 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 (ibrutinib) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma with 17p deletion (RESONATE---17): clinical study results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 2017 [Zugriff: 23.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004476-19/results>.
19. A multicenter phase 2 study of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriff: 23.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01744691>.
20. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* 2018; 7(4): 1043-1055.
21. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 169-176.
22. Iskierka-Jazdzewska E, Hus M, Giannopoulos K, Madro E, Holojda J, Piotrowska M et al. Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk Lymphoma* 2017; 58(10): 2485-2488.
23. Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J et al. Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23(5): 1149-1155.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-170; Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2017.
25. Deutsche CLL Studiengruppe. GCLLSG Registry: Version 2.0. 02.2018.
26. Janssen-Cilag. Modul 3A: IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben [online]. 2016 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf.
27. Gilead Sciences International. Zydelig Filmtabletten: Idelalisib; Fachinformation. 04.2018.

28. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1050-1056.
29. AbbVie. Venclxyto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 22.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 2015 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 2016 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib [online]. 2016 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idelalisib [online]. 2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) [online]. 2017 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2877/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Kombination-Ofatumumab_D-256_BAnz.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-18 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 406). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-18_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-64; Version 1.1 [online]. 05.01.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 469). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-64_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf.
39. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2015 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
40. Accord Healthcare. Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Fludarabin; Fachinformation. 11.2017.
41. Aspen Pharma Trading. Leukeran 2 mg Filmtabletten: Chlorambucil; Fachinformation. 03.2016.
42. Astellas Pharma. Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Bendamustin; Fachinformation. 10.2017.
43. Baxter Oncology. Endoxan Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Cyclophosphamid; Fachinformation. 05.2015.
44. Celltrion Healthcare Hungary. Truxima 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Rituximab; Fachinformation. 05.2018.
45. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110.
46. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3559-3566.
47. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1756-1765.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-60 [online]. 28.12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 474). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-60_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

49. Janssen-Cilag International. IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln: Ibrutinib; Fachinformation. 02.2018.

50. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

51. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

52. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.12.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2017 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf.

55. Mundipharma. Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 24.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MURANO**Fragestellung 1: CIT-Population**

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die Studie MURANO, Tabelle 11 die Charakterisierung der vom pU gebildeten Teilpopulation aus der Studie MURANO.

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MURANO	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL (nach iwCLL Kriterien), ≥ 1 und ≤ 3 Vortherapien ^b (davon mindestens 1 Regime mit Chemotherapie-Komponente), ECOG Performance Status ≤ 1 ^c	Venetoclax + Rituximab (N = 194) Bendamustin + Rituximab (N = 195) Teilpopulation des pU ^d : Venetoclax + Rituximab (n = 74) Bendamustin + Rituximab (n = 66)	Screening: ≤ 28 Tage vor Beginn der Randomisierung Behandlung mit der jeweiligen Kombinationstherapie bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten oder für maximal 6 Zyklen, nachfolgende Verabreichung von Venetoclax als Monotherapie im Interventionsarm bis zu 2 Jahre oder Progression ^e Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	109 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich 02/2014–laufend Datenschnitte: 08.05.2017 08.05.2018 ^f	primär: progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung
b: Therapie ist definiert als Abschluss von mindestens 2 Behandlungszyklen einer bestimmten Therapie.
c: Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Behandlung benötigten.
d: erwachsene Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation und mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierung (Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemoimmuntherapie)
e: Mit Version 9 des Studienprotokolls (30.03.2018) konnten Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms im Rahmen einer Sub-Studie nach Progression und bei Therapiebedürftigkeit Venetoclax + Rituximab erhalten, sowie Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm eine erneute Therapie mit Venetoclax + Rituximab beginnen.
f: nicht präspezifizierter Datenschnitt, den der pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen hat.
CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie;
n: Teilpopulation des pU; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Intervention	Vergleich
MURANO	Aufdosierung Venetoclax (5 Wochen, 1-mal/Tag, oral) ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: 20 mg ▪ Woche 2: 50 mg ▪ Woche 3: 100 mg ▪ Woche 4: 200 mg ▪ Woche 5: 400 mg 	
	400 mg Venetoclax, 1-mal/Tag, oral (maximal für 2 Jahre oder bis zur Progression der Erkrankung)	70 mg/m ² Bendamustin ^b , i. v. (6 Zyklen; Dauer: 28 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–6: Gabe an Tag 1 und 2
	+	+
	Rituximab, i. v. (6 Zyklen; Dauer: 28 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1, Tag 1: 375 mg/m² ▪ Zyklus 2–6, Tag 1: 500 mg/m² 	Rituximab, i. v. (6 Zyklen; Dauer: 28 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1, Tag 1: 375 mg/m² ▪ Zyklus 2–6, Tag 1: 500 mg/m²
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion und -unterbrechung von Venetoclax war bei inakzeptabler Toxizität möglich: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisreduktion: von 400 mg auf 200 mg 2. Dosisreduktion: von 200 mg auf 100 mg 3. Dosisreduktion: von 100 mg auf Beendigung der Medikation von Venetoclax und Rituximab ▪ Nach einer Dosisreduktion war eine graduelle Reeskalation möglich ▪ Dosisunterbrechung aufgrund von UE und abhängig vom CTCAE-Grad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion und -unterbrechung von Bendamustin war bei inakzeptabler Toxizität möglich: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisreduktion: von 70 mg/m² auf 50 mg/m² 2. Dosisreduktion: von 50 mg/m² auf Beendigung der Medikation ▪ Nach einer Dosisreduktion erfolgte keine Reeskalation ▪ Dosisunterbrechung aufgrund von UE und abhängig vom CTCAE-Grad
	Eine Dosisreduktion von Rituximab erfolgte nicht, eine Unterbrechung sowie ein vorzeitiger Therapieabbruch war möglich ^c .	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Venetoclax ▪ allogene Stammzelltherapie ▪ starke CYP3A4-Induktoren / -Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor 1. Gabe der Studienmedikation 	
	Erlaubte Vorbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin, wenn das vorherige Ansprechen \geq 24 Monate andauerte 	
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie und systemische Steroid-Therapie zur Behandlung von CLL ▪ CYP1A2-Induktoren /-Inhibitoren 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikation zur Prophylaxe von Tumorlysesyndrom während der Aufdosierung von Venetoclax ▪ Antiemetika 		

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

a: Patientinnen und Patienten mussten mindestens 7 Tage die jeweilige Dosis Venetoclax erhalten, bevor die nächst höhere Dosierung verabreicht werden konnte. Traten innerhalb von 24 Stunden nach der 1. Dosis von 20 mg Venetoclax Abnormalitäten im Elektrolythaushalt auf, die auf ein Tumorlysesyndrom hindeuteten, wurden die Patientinnen und Patienten angemessen behandelt, bevor die nächste Dosis Venetoclax verabreicht wurde. Vor Protokollversion 4 betrug die Dauer der Aufdosierung 4 oder 5 Wochen, da Patientinnen und Patienten nach 1 Tag mit 20 mg Venetoclax bereits 50 mg Venetoclax erhalten konnten.

b: Gemäß Fachinformation wird Bendamustin bei CLL als Primärtherapie (Monotherapie) angewendet. Die Dosierung beträgt hierbei 100 mg/m² an den Tagen 1 und 2, alle 4 Wochen, über bis zu 6 Wiederholungen [55].

c: Bei vorzeitigem Abbruch der Rituximab-Gabe (aufgrund von Toxizitäten) konnte Venetoclax bzw. Bendamustin bis zur Beendigung der 6 Zyklen weitergegeben werden.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU gebildeten Teilpopulation aus der Studie MURANO – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Venetoclax + Rituximab	Bendamustin + Rituximab
Charakteristika		
Kategorie		
MURANO (vom pU gebildete Teilpopulation)	N ^a = 74	N ^a = 66
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (11)	65 (8)
Geschlecht [w / m], %	26 / 74	23 / 77
Region, n (%)		
Asien	1 (1)	0 (0)
Australien, Neuseeland	12 (16)	15 (23)
Zentral-, Osteuropa	19 (26)	18 (27)
USA, Kanada	8 (11)	6 (9)
Westeuropa	34 (46)	27 (41)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	k. A. ^b	k. A. ^b
Ansprechen auf die letzte CLL-Therapie, n (%)		
refraktär	2 (3)	2 (3)
rezidivierend	72 (97)	64 (97)
Anzahl der vorangegangenen CLL-Therapien, n (%)		
1	51 (69)	47 (71)
2	18 (24)	14 (21)
≥ 3	5 (7)	5 (8)
Refraktär gegenüber Fludarabin, n (% ^c)		
ja	4 (5)	3 (5)
nein	68 (92)	63 (95)
fehlend	2 (3)	0 (0)
Lymphknotengröße, n (% ^c)		
< 5 cm	46 (62)	33 (50)
≥ 5 cm	23 (31)	30 (45)
fehlend	5 (7)	3 (5)
Nierenfunktionsstörung ^d , n (%)		
normal	36 (49)	26 (39)
mild	33 (45)	31 (47)
moderat	5 (7)	9 (14)
Leberfunktionsstörung ^e , n (%)		
normal	58 (78)	52 (79)
mild	11 (15)	12 (18)
moderat	5 (7)	1 (2)
schwer	0 (0)	1 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU gebildeten Teilpopulation aus der Studie MURANO – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

Studie	Venetoclax + Rituximab	Bendamustin + Rituximab
Charakteristika		
Kategorie		
MURANO (vom pU gebildete Teilpopulation)	N ^a = 74	N ^a = 66
ECOG Performance Status, n (%)		
0	48 (65)	38 (58)
1	26 (35)	28 (42)
Binet-Staging bei Diagnose, n (% ^c)		
Stadium A	13 (18)	7 (11)
Stadium B	7 (9)	5 (8)
Stadium C	5 (7)	3 (5)
unbekannt	1 (1)	3 (5)
fehlend	48 (65)	48 (73)
Gesamtrate B-Symptome ^f , n (%)	24 (32)	22 (34)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	4 (5)	14 (21)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: keine Angaben für die vom pU gebildete Teilpopulation vorhanden (Gesamtpopulation, MW (SD): 7,7 (5,2) Jahre [Venetoclax + Rituximab]; 7,8 (4,7) Jahre [Bendamustin + Rituximab])</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: normal: CrCl ≥ 90 mL/min, mild: CrCl ≥ 60 und < 90 mL/min, moderat: CrCl ≥ 30 und < 60 mL/min</p> <p>e: mild: Gesamtbilirubin ≤ ULN (1 mg/dL) und AST > ULN (40 IU/L) oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5-mal ULN unabhängig vom AST-Wert, moderat: Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0-mal ULN unabhängig vom AST-Wert, schwer: Gesamtbilirubin > 3,0 ULN unabhängig vom AST-Wert</p> <p>f: Zusammenfassung folgender Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C</p> <p>AST: Aspartat-Aminotransferase; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IU: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; min: Minute; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Leukämie und Lymphomhilfe Metropolregion Rhein-Neckar	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?